

CNV OCT & Angio-OCT



Amedeo Lucente

Abstract

La degenerazione maculare legata all'età AMD o ARMD (Age Macular Degeneration, Age Related Macular Degeneration) è un disordine della struttura della corioretina al polo posteriore con incidenza progressiva all'aumentare dell'età. L'autore descrive, attraverso una revisione ampia della letteratura e considerando le caratteristiche d'imaging tomografici e angio-OCT, le più comuni e frequenti lesioni neovascolari. Traccia le caratteristiche evolutive e prognostiche dei più frequenti sottotipi di CNV, confrontando FA e ICG e Angio-OCT, delineando l'imaging, e proponendo una tabella riassuntiva, focus prospettico non definitivo né esaustivo ma si spera di utilità per comprendere meglio le peculiarità delle CNV. Sono riportati casi originali che integrano la discussione e aiutano ad affrontare le difficili sfide diagnostiche che gli angio-OCT stanno aprendo nell'imaging delle neovascolarizzazioni corioretiniche.

Keywords: OCT, CNV, Angio-OCT, Widefield, Ultra-Widefield.

Introduzione

La degenerazione maculare legata all'età AMD o ARMD (Age Macular Degeneration, Age Related Macular Degeneration) è un disordine della struttura della retina al polo posteriore con incidenza progressiva all'aumentare dell'età.

Si manifesta com'è noto in due forme: AMD umida,

(neovascolare, essudativa, disciforme, sierosa, di Junius-Kuhnt) o "Wet Form", e AMD secca, (non essudativa, non neovascolare, a carta geografica, atrofica, di Biber-Haab-Dimmer) o "Dry Form".

Le conseguenze per l'acuità visiva sono per entrambe le forme importanti; per le Wet Form gli effetti sono ancor più severi, fino alla cecità, specie nelle popolazioni

TABELLA 1 GLOBAL BLINDNESS DATA WHO 2011
39 million blind (82% over age 50)
246 million with low vision (63% over age 50)
285 million total visually impaired
1.4 million blind children
2.8 million children with low vision
73% of these live in Africa and Asia
90% of the world's visually impaired people live in developing countries

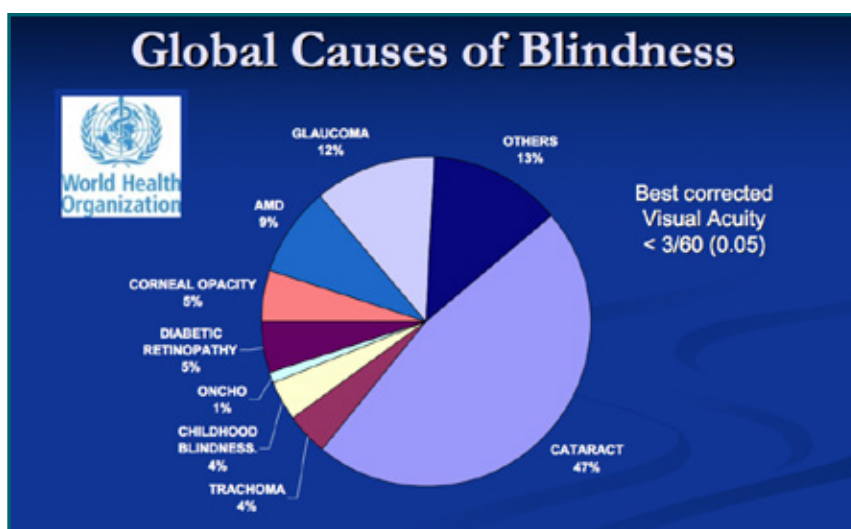


Fig. 1 - World Health Organization Global Causes of Blindness - WHO 2011

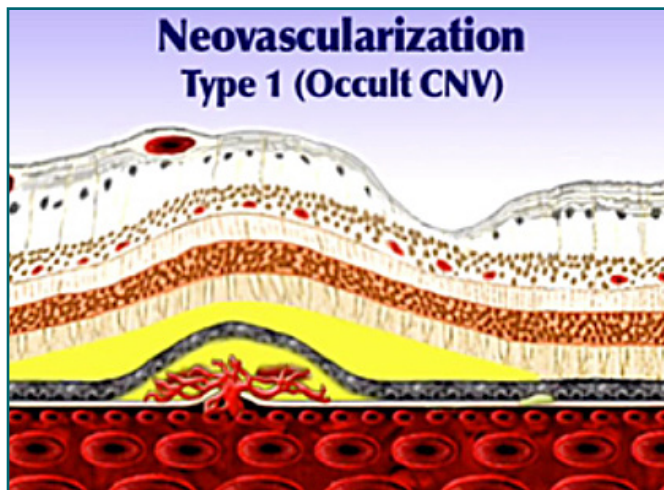


Fig. 2 - CNV Type 1 (L.Yannuzzi)

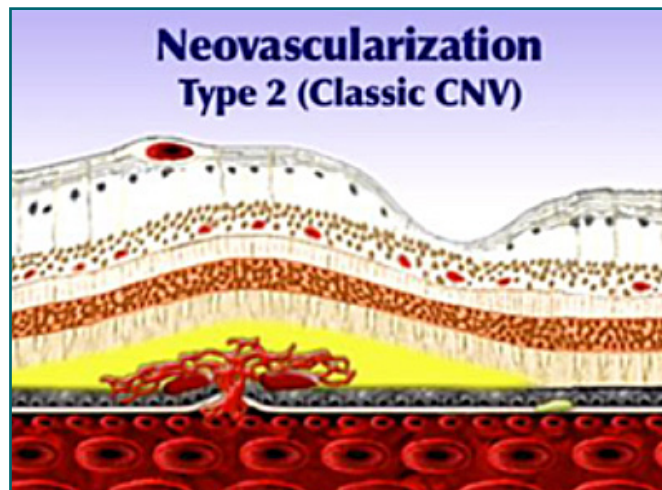


Fig. 3 - CNV Type 2 (L.Yannuzzi)

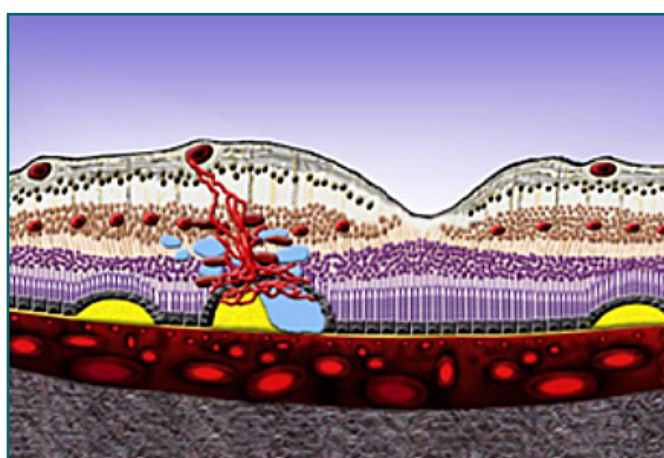


Fig. 4 - CNV Type 3 (L.Yannuzzi)

a più elevato sviluppo industriale [1→3].

- L'incidenza annuale negli Stati Uniti è stimata essere di 3,5 per 1000 abitanti sopra i 50 anni (~1.9/1000 per la forma secca, ~1.8/1000 per la forma umida)[4]. Secondo il NIH, National Institutes of Health, l'AMD ha una prevalenza del 5.4% tra i bianchi, 4.6% tra i cinesi, 4,2% tra gli ispanici e 2.4% tra la popolazione nera[5]. Entro il 2020 si prevedono oltre 3 milioni di persone interessate da AMD negli USA[6].

- Si stima a livello mondiale che il numero di persone interessate da AMD nel 2020 sarà di 196 milioni, 288 milioni (205-399) nel 2040, con il maggior numero in Asia (113 milioni nel 2040).

- L'Europa, dopo l'Asia, nel 2040 potrebbe avere 69 milioni di persone coinvolte, seguita dall'Africa (39 milioni), America Latina e Caraibi (39 milioni), Nord America (25 milioni) e Oceania (2 milioni)[7] (Fig. 1, Tab. 1) .

- La Wet Form, più frequente nell'anziano generalmente dopo i 70 anni, è quasi sempre a più rapida evoluzione, con drastiche perdite visive, formazione di emorragie

sottoretiniche ed esito in devastanti cicatrici disciformi.

Le più accreditate ipotesi per lo sviluppo delle CNV prevedono sostanzialmente due principali cause, non necessariamente disgiunte:

- a) Irregolarità della BrM
- b) Maggiore espressione non bilanciata di VEGF

Le alterazioni della membrana di Bruch BrM includono difetti nella continuità cellulare e/o della sua matrice basale; i fenomeni infiammatori, di diversa origine, sono sempre presenti e influenzano, non poco, i meccanismi dell'angiogenesi[8].

- L'espressione non bilanciata di VEGF, anche se ritenuta la più importante causa per lo sviluppo di CNV, non sembra sufficiente a determinare e sostenere da sola la formazione e il mantenimento di net vascolari[9]. Per ulteriori approfondimenti sulla fisiopatologia delle CNV eventualmente consultare l'articolo "EPR & AMD" su questa stessa Rivista, oltre la vasta letteratura esistente [10].

Dalla fluorangiografia all'imaging OCT

La fluoroangiografia FA è capace di impregnare le membrane neovascolari nelle aree neuro-corio-retiniche interessate in modo netto ed inequivocabile nella forma classica, oppure con caratteri non ben definiti e solo sospettabili nella forma occulta.

- In base alla loro distanza nei confronti dell'area foveale le CNV possono essere distinte in:

- *Extrafoveali* distanti più di 200 μm dalla fovea;
- *Iuxtafoveali* distanti meno di 200 μm dalla fovea;
- *Subfoveali* quando coinvolgono la stessa fovea.

- L'originale classificazione delle CNV di Donald

Gass, in base all'esordio del net vascolare al di sotto o al di sopra dell'Epitelio Pigmentato Retinico EPR, prevede un tipo I e II. In fluorangiografia, com'è noto, le lesioni di tipo I sono definite occulte e le lesioni di tipo II classiche [11].

- *John Donald MacIntyre Gass (1928-2005)* è stato uno dei più importanti ed influenti oftalmologi del Ventesimo Secolo.

Specialmente durante il lungo periodo che trascorse al Bascom Palmer Eye Institute di Miami, dal 1963 al 1972 come assistant professor, e dal 1972 to 1995 come full professor, descrisse molti degli aspetti fluoroangiografici delle CNV, oltre a dare un'originale e nuova lettura a molte malattie retiniche, tra tutte la stadiazione del foro maculare, compiutamente descritta nel 1988 e tuttora valida.

- La tradizione scientifica d'eccellenza del Bascom Palmer Eye Institute è universalmente conosciuta. Per ben 16 volte è stato infatti classificato da US News & World Report "*#1 in Adult Ophthalmology Hospitals*".

- La distinzione delle CNV in classiche ed occulte è stata accolta e utilizzata, d'altra parte, dal Macular Photocoagulation Study dal 1991, e ha tracciato le linee di confine utilizzate ed accettate da tutta la vasta letteratura esistente, fino all'avvento della tomografia a radiazione coerente OCT e da poco Angio-OCT(OCTA)[12] (Fig. 2, Fig. 3).

- *Lawrence Yannuzzi et al.* dopo un decennio, nel Duemila, descrissero ed introdussero un nuovo sottotipo di CNV, le RAP, Retinal Angiomatous Proliferation[13](Fig. 4).

- L'avvento degli OCT ha provocato una profonda trasformazione nella diagnostica neuro-corioretinica. Da più parti si è sentita l'esigenza e la necessità di una revisione nella classificazione delle CNV, patologia che più di altre ha usufruito delle straordinarie performance della FA.

- Senza ribadire che la FA è una metodica invasiva con i limiti e le precauzioni necessariamente connesse alle procedure con consenso informato, gli Angio-OCT hanno determinato, e non solo perchè dynless, progressivamente una lenta e inesorabile diminuzione della richiesta di FA.

- *K. Bailey Freund et al.* nel 2010, sulla scia del successo degli OCTA e dell'innegabile qualità di risoluzione corio-retinica ottenibile con il segnale tomografico, proposero una nuova classificazione delle CNV [14]. Nella pubblicazione "*Do we need a new classification for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration?*" su Retina, questi ricercatori delineano e descrivono tre tipi principali di lesioni neovascolari, tomograficamente differenziate:

TABELLA 2 CARATTERISTICHE RIASSUNTIVE DELLE CNV DESCRITTE

• Type 1

Below EPR o Sub-EPR, occulta alla FA. E' la forma più comune di CNV, definita e di aspetto a placca all'ICG, risponde positivamente agli anti-vegf. Il net si trova tra EPR e Bruch, sono più estese delle Type 2, l'avascular zone agli OCTA non è usualmente coinvolta; in questo gruppo rientrano le polipoidi.

• Type 2

Above EPR o Sub-Retinal, Classica alla FA. Il net penetra il complesso coroide-Bruch-EPR e prolifera nello spazio sottoretinico al di sopra dell'EPR. A questo gruppo molto eterogeneo fanno parte le CNV in corso di miopia patologica e coroidite multifocale; rispondono meno bene agli anti-vegf, anche se di dimensioni più piccole delle Type 1; si ritrovano spesso nella slab avascular zone degli OCTA.

• Type 3

RAP o anastomosi retino-coroideali (RCA). Sono circa il 15% delle CNV, spesso bilaterali, con presenza di DEP e pseudodrusen reticolari; in vivo non sono evidenziabili preesistenti net Type 1; si manifestano con anastomosi intraretiniche che dal plesso profondo si portano verso l'EPR. Yannuzzi ne propone tre varianti.

• Type 4 (in corso di nuova denominazione)

Forme miste Type 1-2; inizialmente localizzate sotto l'EPR come Type 1, il net si diffonde nella retina esterna.

• Filamentous (pachychoroid) NVs (by Warrow DJ. Retina. 2013)

Type 1 CNV (sub-retinal pigment epithelium) associate a ispessimento della coroide ed epitelio-patia diffusa dell'EPR in corso di corioretinopatie sierose centrali, vasculopatia polipoide e altre condizioni.

• Myopic CNVs

Sono CNV in corso di miopia elevata con diottrie/lunghezza assiale ≥ 6 D/ 26 mm. Iniziano sotto l'EPR come le Type 2 e penetrano nella avascular zone; comunemente di piccole dimensioni possono diventare molto estese.

• Non exudative NVs

Di recente riscontro. CNV in fase quiescente con possibilità di riattivazione.

• Residual flow in fibrosis

Di riscontro con OCTA sono nevasi residuali ad altre CNV.

- *Type 1: lesioni neovascolari ad esordio sotto l'EPR, senza interruzione del complesso iperriflettente Bruch/EPR evidenziabile senza discontinuità;*
- *Type 2: lesioni neovascolari che hanno interrotto il complesso iperriflettente Bruch/EPR, proliferano sopra l'EPR e sotto la neuroretina, senza invasione intraretinica evidenziabile;*
- *Type 3: lesioni neovascolari che corrispondono alle RAP, ad esordio inizialmente intraretinico.*

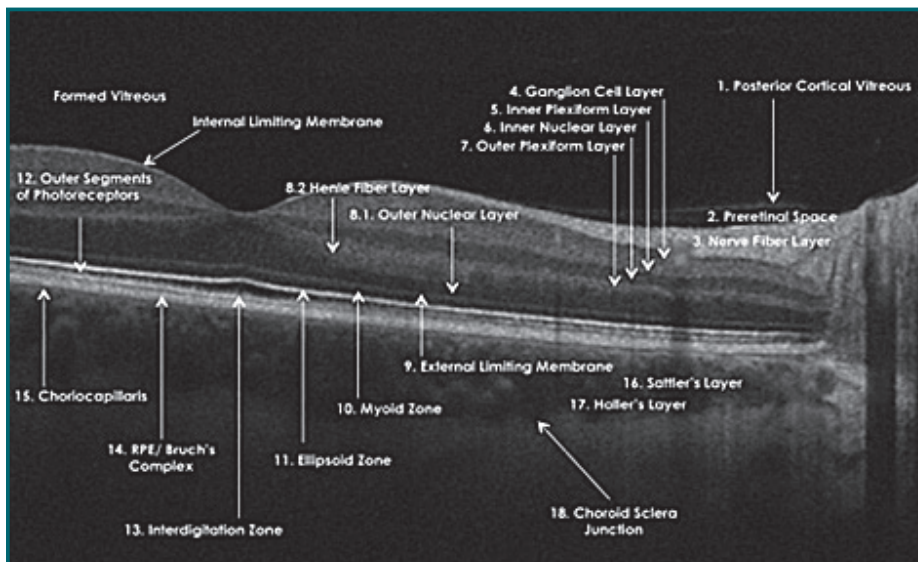


Fig. 5 - International Nomenclature OCT (INOCT) del 2014

Inoltre gli autori descrivono alcune lesioni neovascolari corioretiniche con caratteri simili alle Type 1 e 2, senza un esordio temporalmente rilevabile, successivamente classificate come Type 4.

Freund e collaboratori, al termine del loro pregevole lavoro, tracciano le caratteristiche evolutive e prognostiche di ciascun tipo di CNV, confrontandosi con i dati della letteratura, essenzialmente FA e ICG [14]. Le classificazioni d'altra parte stanno subendo veloci quanto repentine modifiche, prevedendo ogni alterazione vascolare retinica di patogenesi sicuramente non sistemica, come le Mac Tel, dando singolare rilievo alle CNV miopiche e polipoidi, per cui la tabella riassuntiva finale mostrata vuole essere solo un focus prospettico non definitivo nè esaustivo (Tab 2).

- Secondo varie fonti, come riferito autorevolmente da B. Lumbroso e M. Rispoli tra i primi a descrivere i vari tipi di CNV con OCTA, riportando i dati di Joung Freund (AJO del 2014), le percentuali di frequenza dei vari sottotipi sono[15]:

- Type 1: 40% Underneath EPR*
- Type 2: 9% Subretinal*
- Type 3: 24% Intraretinal*
- Type 4: 17% Mixed*

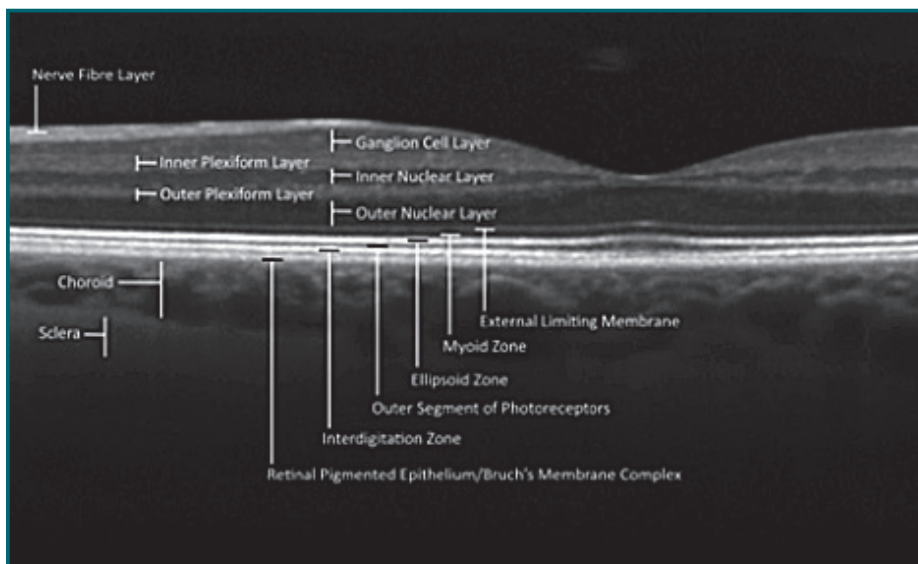


Fig. 6 - Spessori degli strati corioretinici

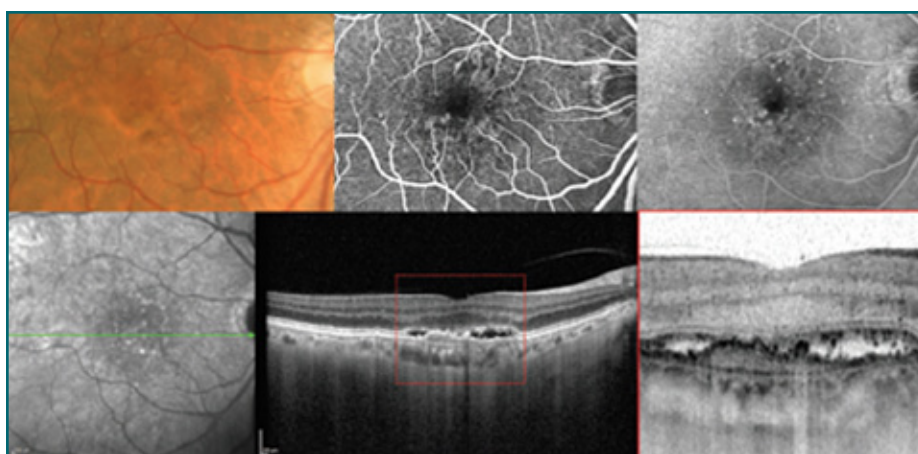


Fig. 7 - Type 1 CNV. Dall'alto a sinistra: retinografia a colori con alterazioni dell'EPR; la FA in fase iniziale e tardiva con leakage non permette di scoprire l'origine dei nevasi che restano occulti. Dal basso a sinistra: scan OCT evidenziano la lesione neovascolare sotto l'EPR Type 1 (ROBERTO GALLEGGO-PINAZO)



Fig. 8a - Retinografia CNV Type 1

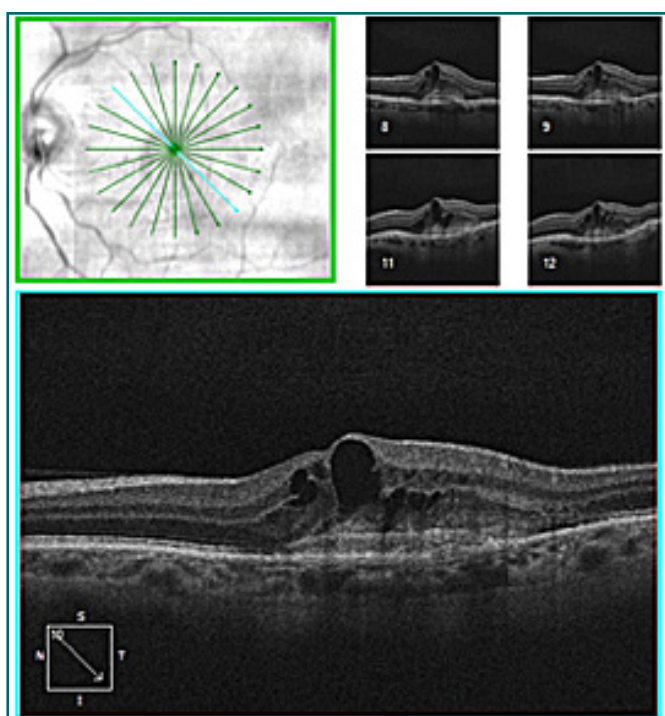


Fig. 8b - Immagini HD Radial di 6 mm al polo posteriore

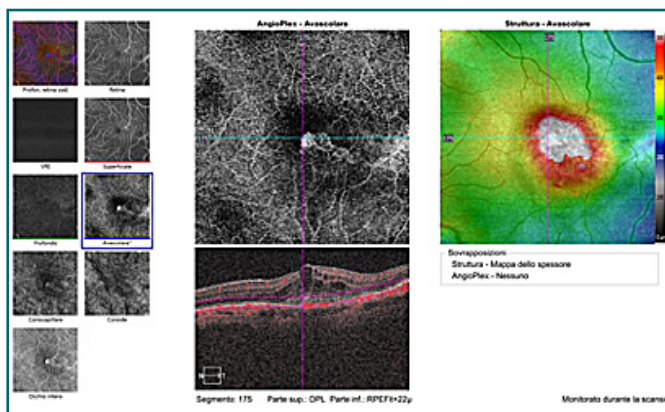


Fig. 8c - Angiography 6x6mm. Il net neovascolare si evidenzia nella zona avascolare dopo modifica degli spessori della slab predefinita

CNV Retina Esterna & OCT

- Roberto Gallego-Pinazo (Oftalmista Clinica di Valencia, Spagna) principale investigatore del Panamerican Collaborative Retina Study Group (PACORES), in una sua recentissima Review del 2018, descrive molto efficacemente il percorso degli studi che hanno portato ad individuare la correlazione tra le alterazioni tomografiche nella retina esterna Outer Retinal Layers ORL, e i vari sottotipi di CNV[16].

- Per avere sempre presente la localizzazione topografica e il versante di crescita delle CNV bisogna rifarsi alla International Nomenclature OCT (INOCT) del 2014, che ha suddiviso lo spessore corioretinico in 18 slabs, dalla ialoide vitreale/MLI Membrana Limitante Interna, versante interno, alla giunzione corioide-sclera, versante esterno [17,18](Fig. 5, Fig. 6).

Type 1

- Le iniziali alterazioni delle Type 1 (Below EPR, Sub-EPR, Hidden CNV, Occulta alla FA) si evidenziano nello spazio, anatomicamente virtuale, delimitato da due bande tomografiche iperreflettenti nella ORL, visibili con SD-OCT (Fig. 7, Fig. 8a, Fig. 8b, Fig. 8c).

Specificatamente il net neovascolare si rivela nello spazio compreso tra la tenue iperreflettività della Bruch, non sempre visibile, alterata e interrotta dal net vascolare in formazione posizionata all'esterno, adiacente alla corio-capillare, e l'iperreflettività ben più evidente e marcata dell'EPR, posizionata all'interno, adiacente ai fotorecettori retinici ancora integri al segnale tomografico [16].

- Queste due iperreflettività della ORL in retina sana, di spessore differenti, sono individuabili con il dominio delle frequenze, OCT Spectral/Fourier Domain o Swept-Source.

La loro differente riflettività, EPR più riflettente della Bruch, è dovuta alle differenze istologiche di queste strutture.

- In particolare l'EPR è un tappeto monostratificato di circa 5 milioni di unità cellulari di forma prevalentemente esagonali al polo posteriore, con un diametro medio di 16 micron.

L'EPR è uno strato compatto di cellule "perenni" caratterizzato da giunzioni serrate Tight Junction, numerosi Ribosomi, mitocondri fittamente stipati nel loro citoplasma, a conferma dell'intensa attività biologica svolta, e la presenza di granuli di melanina e lipofuscina, che aumentano con l'età.

La solidità del tappeto dell'EPR costituisce funzionalmente la base anatomica della barriera ematoretinica esterna[19].

- E' sostanzialmente stabilito che le CNV Type 1 trovino terreno favorevole in presenza di materiale

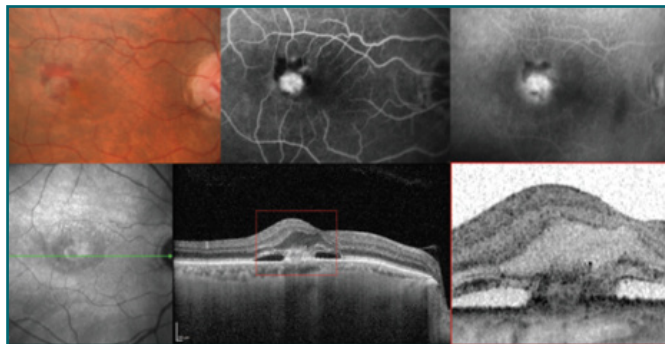


Fig. 9 - Type2 CNV. Dall'alto a sinistra: retinografia a colori con emorragia maculare; FA in fase iniziale e tardiva con evidenza della neovascolarizzazione classica. Dal basso a sinistra: le scan OCT evidenziano la CNV Type 2 sopra l'EPR e sotto la retina neurosensoriale (ROBERTO GALLEGRO-PINAZO)

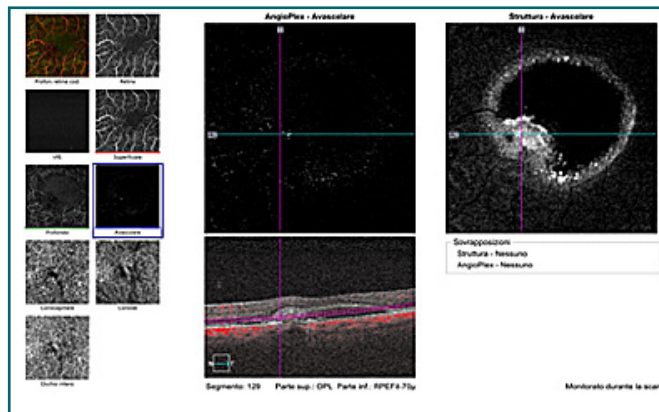


Fig. 10a - Angio-OCT CNV Type 2 verso forma mista Type 4

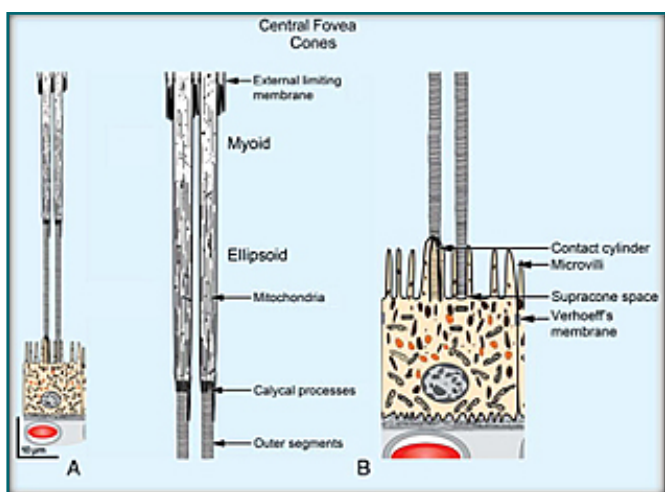


Fig. 11 - Rapporti anatomici in fovea tra coni ed EPR (by R. Spaide)

lipido-simile in questo spazio virtuale, tra EPR e Bruch, morfologicamente individuabile dalle drusen. Il deposito di materiale di scarto provocherebbe un'ischemia relativa nella ORL; la richiesta di ossigeno, scatenerebbe una cascata patogenetica fino alla formazione del net vascolare patologico [16].

- Altre caratteristiche frequenti nell'imaging tomografico delle Type 1 sono:

- Presenza di liquido sottoretinico con caratteristiche di densità variabile che si riassorbe molto raramente in modo spontaneo;
- Presenza di cavità cistiche o pseudocistiche intraretiniche non frequenti di piccole/medie dimensioni.

Le Type 1 sono la forma più comune di CNV, appaiono spesso come placca all'ICG, più rispondenti e sensibili al trattamento anti-VEGF, più estese delle Type 2 e, di solito, non reperibili nell'avascular zone in

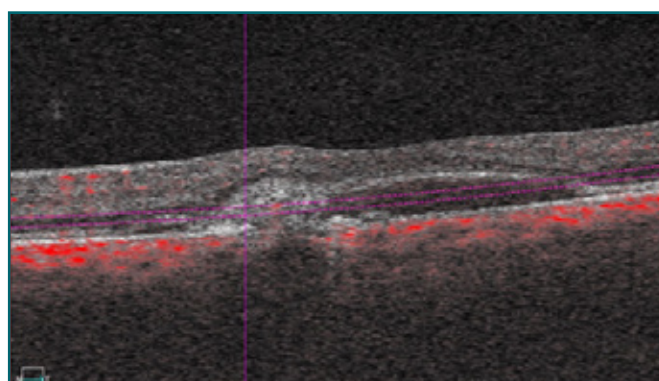


Fig. 10b - Il net neovascolare ha oltrepassato l'EPR coinvolgendo gli strati retinici

angio-OCT. Potrebbero rientrare in questo sottotipo le lesioni Polipoidi (Idiopathic Polypoidal Choroidal Vasculopathy).

Type 2

Nelle Type 2 (Above EPR, Sub-Retinal, Classica alla FA) le lesioni sono caratteristicamente localizzate nello spazio sottoretinico. Il net neovascolare penetra la banda fortemente iperriflettente dell'EPR, collocandosi al di sopra di questo strato cellulare monostratificato, senza invadere la retina neurosensoriale. Al di sopra dell'EPR sono posti i fotorecettori, coni e bastoncelli, precocemente coinvolti nelle Type 2 (Fig. 9, Fig. 10a, Fig. 10b)

- Il segnale tomografico nella ORL è molto complesso. Con le nuove performance degli SD-OCT sono state identificate quattro bande iperiflettenti [20] (Fig.11). Dall'interno all'esterno si distinguono:

1. MLE (ELM), Membrane Limiting External, banda più interna e meno iperiflettente;
2. EZ, Ellipsoid Zone, zona ellissoide molto iperiflettente, collocata tra segmento esterno ed interno dei fotorecettori con numerosi mitocondri, fittamente stipati;

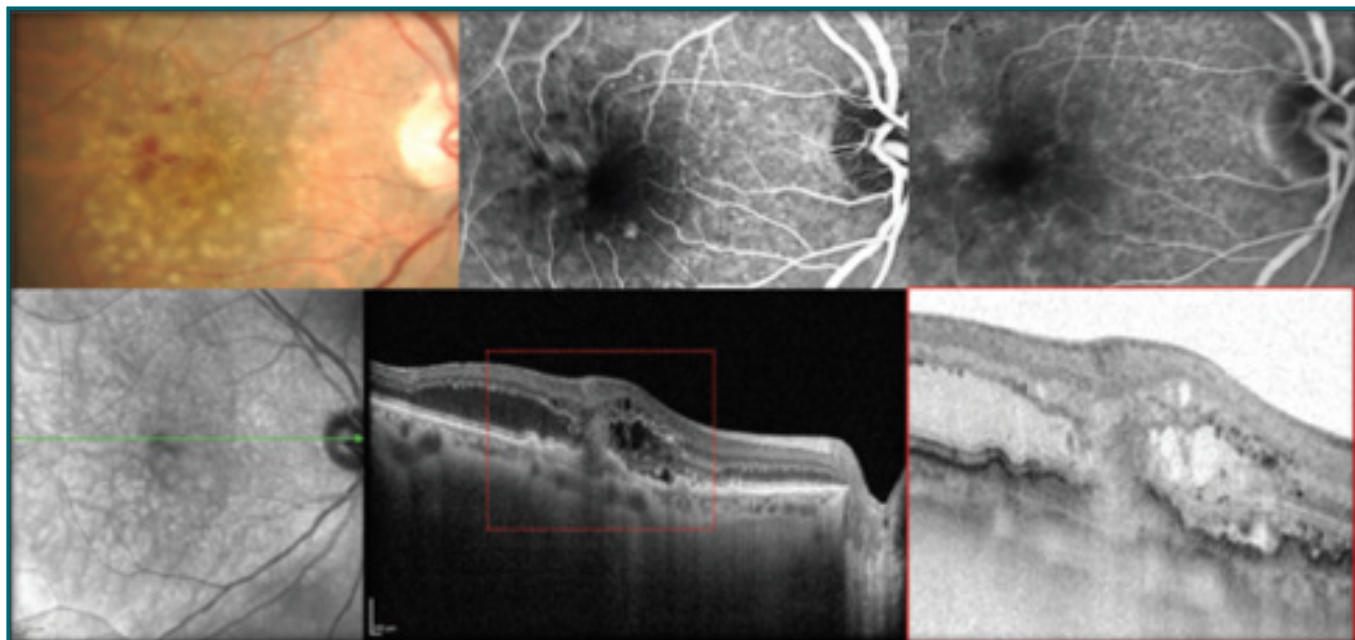


Fig. 12 - CNV Type 3 Dall'alto a sinistra: retinografia a colori con microemorragie ed edema maculare; FA in fase iniziale e tardiva evidenzia la proliferazione angiomatosa. Dal basso a sinistra: le scan OCT evidenziano la CNV Type 3, con i net di collegamento che vanno da sotto a sopra l'EPR coinvolgendo ampiamente la retina (ROBERTO GALLEGGO-PINAZO)

3. IZ, Interdigitazion Zone, zona di interdigitazione mediamente iperriflettente, determinata dal contatto tra i microvilli dell'EPR e i segmenti esterni dei fotorecettori, nota anche come banda intermedia, corrisponde alla membrana di Verhoeff;
4. EPR (RPE), banda più spessa fortemente riflettente, più esterna rispetto alle altre, determinata dal complesso EPR/Bruch/Coriocalpillare[21→25].

- Nelle CNV Type 2, denominazione già presente nel lavoro di Grossniklaus e Gass del 1998 (Am J Ophthalmol 1998;126(1):59-69.), contemporaneamente alla disorganizzazione e/o distruzione dei fotorecettori e dell'EZ, c'è la comparsa di liquido intraretinico e/o sottoretinico, a densità variabile, e cisti intraretiniche di grandezza variabile [26].

Dopo un periodo più o meno lungo le Type 2 possono esitare in fibrosi sottoretiniche o virare nelle Type 1. Fanno parte di questo sottotipo le CNV in corso di coroidite multifocale e di miopia patologica.

Gruppo molto eterogeneo di CNV le Type 2, pur essendo di solito meno estese delle Type 1, rispondono meno al trattamento anti-VEGF, e la zona/slab avascolare all'OCTA risulta ampiamente coinvolta.

Type 3

Descritte inizialmente da L.A. Yannuzzi et al. nel 2001

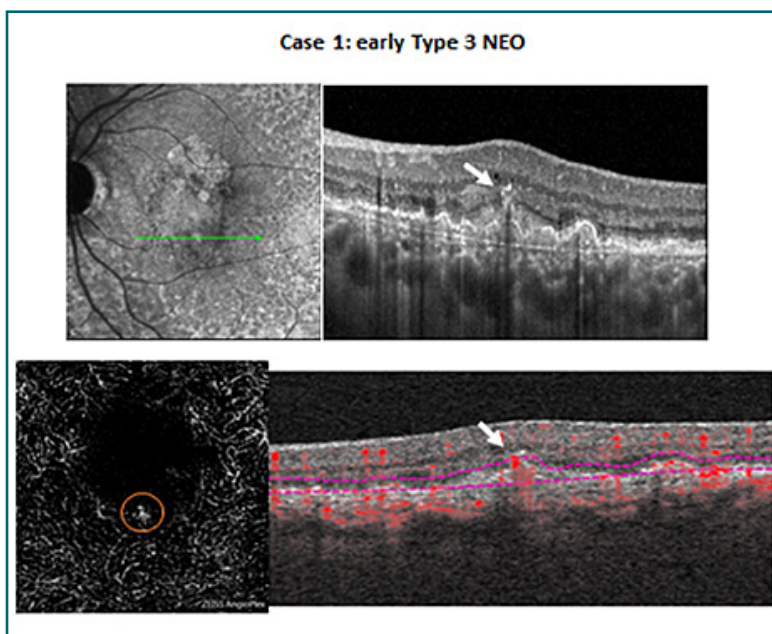


Fig. 13 - Type 3 (G. Querques)

su Retina, le Type 3 hanno un'evoluzione molto variabile, iniziando come lesioni intraretiniche[27].

Gli iniziali punti iperriflettenti, espressione di prodromici net neovascolari, circondano piccole cavità cistiche al di sopra dell'ORL, con sviluppo di anastomosi retino-coroideali RAP (RCA), alterazioni degli strati interni nucleare e plessiforme, e distacco dell'EPR. Le Type 3 rispondono molto bene alla terapia anti-VEGF (Fig. 12, Fig. 13).

- Yannuzzi ne propose tre varianti o stadi:



Fig. 14a - Retinografia di CNV in miopia elevata

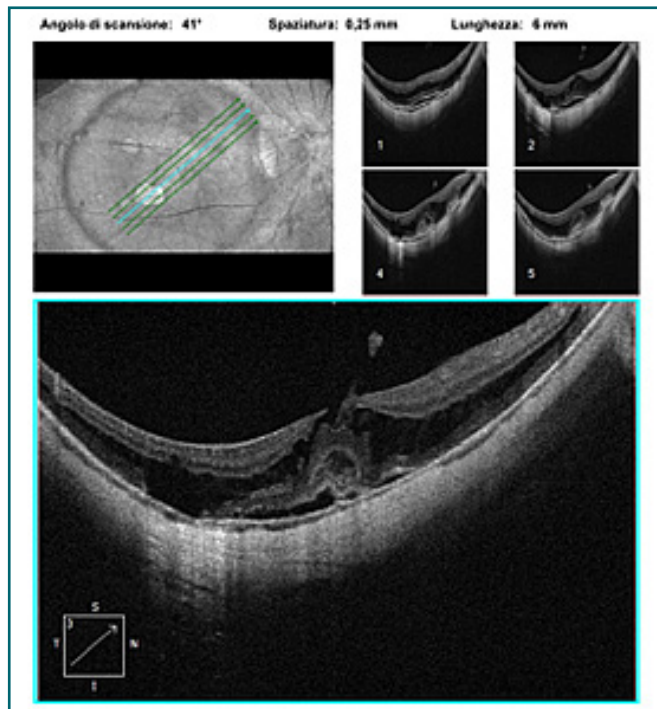


Fig. 14b - HD 5 Line Raster CNV in miopia elevata con ampia schisi al polo posteriore e foro maculare

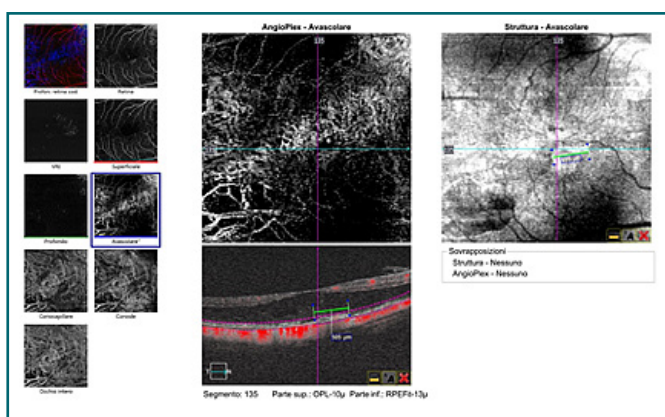


Fig. 14c - Angiography 3x3mm dopo 3 anti-VEGF a un anno di distanza. Placca residua indistinguibile dall'EPR

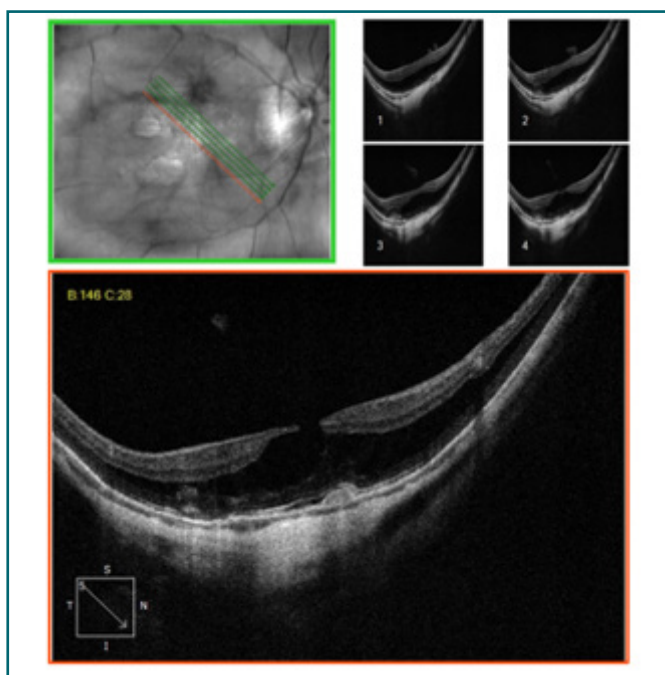


Fig. 14d - HD 5 Line Raster dopo due anni. Iperriflettenza residua adesiva all'EPR della CNV in miopia elevata con schisi retinica e foro maculare

- Stage I, Intraretinal Neovascularization, IRN
- Stage II, Subretinal Neovascularization, SRN
- Stage III, Choroidal Neovascularization, CNV

Costituiscono il 15% di tutte le CNV e sono spesso bilaterali. Anche se numerosi dati di ricerca fanno presupporre la preesistenza di CNV Type 1, non esistono ancora abbastanza evidenze scientifiche a supporto di quest'ipotesi patogenetica[27].

Altri sottotipi di CNV

Nella "CNV Classification based on location by Gass and Freund" sono descritte altri tipi di neovascolarizzazioni, più rare e meno studiate con OCT e OCTA:

- Type 4
- Filamentous (Pachychoroid) NVs
- Myopic CNVs
- Non Exudative NVs
- Residual flow in fibrosis

- Le Type 4 o Miste Type 1-2, inizialmente sono individuabili con OCT/Angio-OCT sotto l'EPR, e quindi rientrano nelle Type 1. Il net neovascolare presto difonde nella retina esterna, acquistando caratteristiche miste Type 1-2, con esordio instinguibile all'imaging tomografico, forse perchè non si arriva per tempo nella fase "Early" del processo neovascolare.

- Le Pachycoroidi o Filamentose sono state descritte

per la prima volta da DJ Warrow et al. su Retina nel 2013 nel lavoro "Pachychoroid pigment epitheliopathy" [33]. Per comprendere bene questa nuova entità nosologica delineata dagli OCTA è necessario precisare gli spessori che in media si riscontrano negli strati esterni all'EPR.

- La coroide, responsabile del supporto vascolare del terzo esterno della retina e, in particolar modo, dei fotorecettori e dell'EPR, è alimentata, com'è noto, dai rami anteriori e posteriori delle arterie ciliari.

Dall'interno all'esterno troviamo istologicamente:

- *Membrana di Bruch*
- *Coriocalpillare (Ruysch Layer)*
- *Strato di Sattler con vasi di medio diametro*
- *Strato di Haller con vasi di largo diametro*
- *Suprachoroidea zona di transizione tra coroide*

- La coriocalpillare ha uno spessore medio di 20-25 μm , vasi fenestrati con pori di 700-800 μm che lasciano passare grandi molecole dal circolo sanguigno. Lo spessore della coroide varia con gli anni, riducendosi di 10-15 μm ogni decade, con la razza, sesso, e nei vari quadranti del bulbo oculare.

- In area subfoveale lo spessore della coroide è mediamente 300 μm , lo spessore dello Strato di Sattler 87 \pm 56 μm e quello dello Strato di Haller 141 \pm 50 μm .

- *Warrow et al.* descrivono diciotto occhi di nove pazienti tra 27 e 89 anni sottoposti a retinografia, autofluorescenza e SD-OCT con EDI Enhanced Depth Imaging.

Nelle conclusioni affermano che nelle Pachicoroidi rientrano una serie disparata e spesso misconosciuta di alterazioni corio-retiniche, sierose centrali, vasculopatie polipoidi, dove è presente un'ispessimento della coroide (mediamente 460.2 μm), associato ad anomalie dell'EPR, senza una storia di fluido sottoretinico [32].

- *Javier Gavàn Molina* su American Academy of Ophthalmology riassume efficacemente le caratteristiche delle Pachicoroidi Spectrum, ancora non sufficientemente conosciute. Le comuni caratteristiche di questo gruppo di alterazioni OCTA-rilevabili sono l'ispessimento della coriocalpillare da cui deriva il nome (da greco παχὺ = pachy, spesso), la dilatazione e l'iperpermeabilità dei vasi della coroide, causa di alterazioni EPR-Bruch e dei distacchi sierosi retinici, e una comune quanto ancora poco chiara patogenesi.

Quadri di Pachicoroide sono stati descritti inoltre in corso di Vogt-Koyanagi-Harada, Multiple Evanescent White Dot Syndrome e Multifocal Choroiditis [34].

- Sulle CNV in corso di miopia elevata si è molto scritto e discusso.

- *Alfredo Pece* è tra i più autorevoli studiosi di questa insidiosa condizione patologica. La comparsa di neovasi è una grave complicazione della miopia patologica. La comparsa di CNV in miopia elevata si verifica nel 5%-10% dei pazienti, più frequentemente nelle donne (67%).

Le CNV possono svilupparsi in area subfoveale nel 58% o in area iuxtafoveale nel 32% [35] e sono coinvolti solitamente giovani adulti. Le CNV miopiche hanno una prognosi poco favorevole, spesso precedute da lacquer cracks, interruzioni lineari della membrana Bruch, associate a net patologici corioretinici nel 82% degli occhi (Fig. 14a, Fig. 14b, Fig. 14c, Fig. 14d).

- Note oftalmoscopicamente nella forma evoluta come macchia di Fuchs, le CNV in corso di miopia patologica possono manifestarsi nel 30% dei casi nell'occhio adelfo entro 8 anni dall'esordio.

Iniziano tra la retina neurosensoriale e l'EPR, rientrando nelle Type 2, si evidenziano nella zona avascolare degli angio-OCT, usualmente sono di dimensioni ridotte, ma possono continuare a proliferare fino a coprire grandi aree [36].

Per ulteriori approfondimenti sulle CNV miopiche si rimanda ai fondamentali lavori di Alfredo Pece et al.

- *Neal V. Palejwala et al.* affermano che le CNV hanno una frequenza del 15% tra le AMD. La presenza di una CNV o di altre alterazioni retiniche come drusen o rimaneggiamenti dell'EPR possono portare un alto rischio per l'occhio adelfo nello sviluppo di AMD, come del resto affermato dallo studio AREDS. Nel loro lavoro descrivono due casi di CNV silenti evidenziate con OCTA. I termini AMD neovascolare ed essudativa potrebbero essere considerati equivalenti, con caratteristiche fisiopatologiche FA e OCT ricollegabili. OCTA consente un passo in avanti: permette di distinguere ed individuare, in corso di AMD, CNV in fase attiva oppure silente/quiescente [37]. Questi quadri vascolari descritti da Lumbroso e Querques dal 2013 stanno acquistando sempre più dettaglio rilievo, valenza fisiopatologica e importanza prognostica nel follow-up, anche se ulteriori studi sono necessari per delinearne la vera portata. [38]

Sottotipi di CNV & risposta agli anti-VEGF

- *Roberto Gallego-Pinazo* nella già citata Review tra FA e OCT riferisce che, oltre alle evidenti diversità nell'imaging, esistono differenze tra le due metodiche nel classificare le CNV [15].

- Su 266 occhi in 232 pazienti, partendo come riferimento dagli studi di *Jung et al.* [28], l'autore afferma che le CNV occulte in questo gruppo di pazienti individuate con FA sono 49.6% contro il 39.9% di Type 1 con OCT; le CNV classiche sono il 12% con FA

TABELLA 3
APERTURA DEL FIELD OF VIEW FOV CON
VARIE TECNICHE D'IMAGING
 (by: opticianonline.net)

Direct ophthalmoscopy $\approx 5^\circ - 10^\circ$

PanOptic™ ophthalmoscope $\approx 25^\circ$

Indirect ophthalmoscopy $\approx 37^\circ$

Traditional fundus photography $30^\circ - 45^\circ$

Zeiss Clarus 500 200° wide by 200° tall

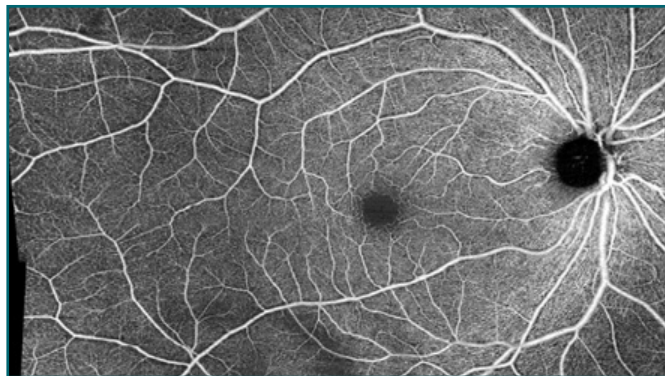


Fig. 16 - Montage 6 images 6x6mm con AngioPlex Cirrus Zeiss 5000 (Archivio Zeiss)

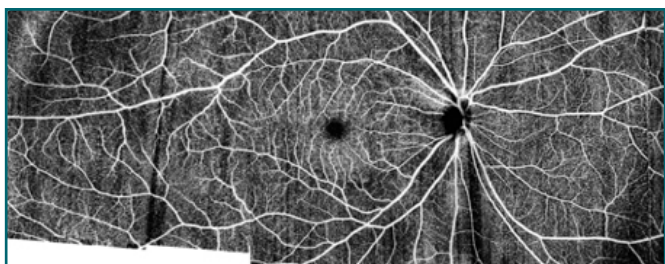


Fig. 17 - Ultra-widefield OCT (~20-mm width, 10-mm height, 7-mm depth) con 200-kHz swept-source OCT system Simon S. Gao et al.)

contro il 9% di Type 2 con OCT; le RAP il 28.6% con FA contro il 34.2% di Type 3 con OCT [16].

- Le lesioni miste Type 4, infine, sono state riscontrate nel 9.8% con FA mentre nel 16.9% con OCT.

Gli OCT migliorano comunque la capacità di distinguere e determinare le CNV rispetto alla FA, che non riesce sempre a delinearne le dimensioni[16].

- Bailey Freud et al., in una loro Review completa ed esaustiva, discutono sulle caratteristiche delle terapie anti-VEGF. Dopo gli iniziali entusiasmi per la loro efficacia, le intravitreali hanno mostrato tutto il loro limite, specialmente nei risultati a lungo termine.

- Dopo lo studio PrONTO che ha cercato di

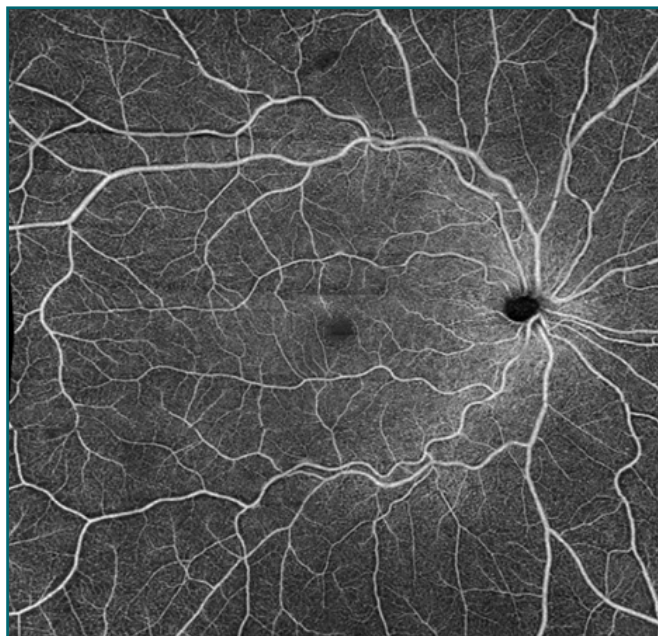


Fig. 15 - Montage 5 images 8x8mm con AngioPlex Cirrus Zeiss 5000 (Archivio Zeiss)

verificare dopo le tre intravitreali iniziali la possibilità di un trattamento personalizzato, e gli studi *SUSTAIN* e *HARBOR*, che hanno convalidato l'efficacia della somministrazione al bisogno (Pro Re Nata, PRN), la strategia *Treat-and-Extend (T&E)* permette di iniettare il paziente ad intervalli crescenti, con un massimo a 12 settimane in assenza di fluido all'OCT, e con intravitreali più ravvicinate se nei controlli viene nuovamente riscontrato fluido.

- Con il termine *TER, Treat and Extend Regimen*, allargando il concetto, s'intende l'algoritmo per determinare la migliore risposta terapeutica con la minima dose e il più lungo intervallo di somministrazione. Lo scopo è di diminuire, oltre il numero complessivo di intravitreali, anche i controlli necessari ed utili, OCT guidati, per una terapia sempre più personalizzata, migliore compliance del paziente, e minori costi complessivi[29].

- Claudio Azzolini e Giuseppe De Crecchio riferiscono molto efficacemente, dopo una esauriente disamina sulle terapie intravitreali nelle Wet Form AMD, che le nuove strategie di trattamento TER, risultano essere ugualmente efficaci, meglio tollerate e più economiche rispetto ai trattamenti mensili utilizzati negli studi ANCHOR e MARINA[30].

- Chae B et al., sulla scia delle efficaci indicazioni ricavate dai TER, in uno studio osservazionale su 154 occhi in 138 pazienti con Wet Form AMD, fanno rilevare come i pazienti Type 1 mantenevano una migliore visione rispetto agli altri sottotipi di CNV a distanza di due, tre e quattro anni; viene ritenuto buono un

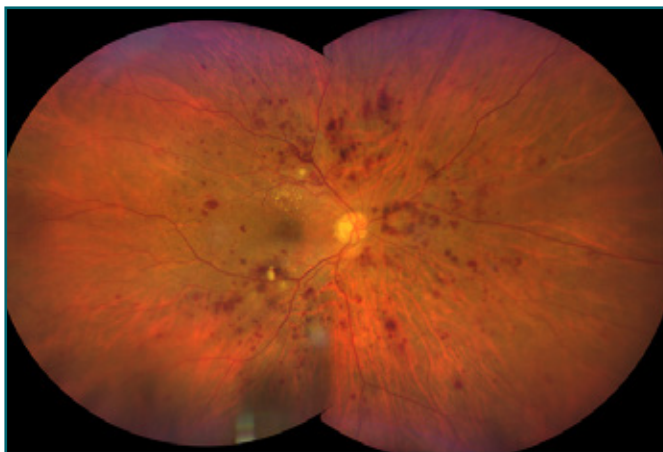


Fig. 18 - Imaging Widefield a 200° di retinopatia diabetica non trattata eseguita con Clarus 500 Zeiss

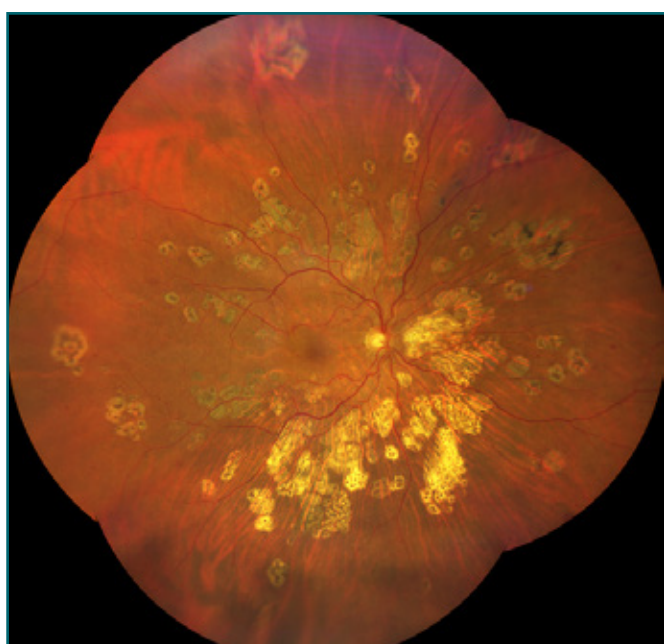


Fig. 19 - Imaging Ultra Widefield a 267° di retinopatia diabetica trattata con argon laser eseguita con Clarus Zeiss 500

risultato visivo di 20/60 o superiore.

- In questo studio è emerso inoltre che l'acuità raggiunta dopo la terza intravitreale era il migliore e più robusto indice statistico per riconoscere il risultato visivo nel follow-up. Gli autori hanno riscontrato per le Type 3 una predittività sull'acuità visiva maggiormente prevedibile entro i due o tre anni, che diventa invece inattendibile dopo il quarto anno. La presenza di Type 2 era correlata quasi sempre a minori speranze visive per l'intero periodo di osservazione considerato[31].

- Mrejen S et al., in studio retrospettivo, hanno dimostrato che l'aumento dell'acuità visiva di tre linee o maggiore dopo quattro anni di follow-up era strettamente correlato con il sottotipo di CNV. In 210 occhi

di 185 pazienti seguiti per un periodo medio di 3,5 anni, con un TER che ha richiesto una media di 8.3 (± 1.6) intravitreali/anno, i soggetti Type 1 avevano un guadagno visivo nel 42%, i Type 2 nel 12%, i Type 3 nel 27% dei casi. Similmente le perdite visive a quattro anni erano presenti nel 25% dei pazienti Type 1, nel 10% Type 2, e nel 45% Type 3[32].

Conclusioni finali & ultimate goal

Gli algoritmi di decorrelazione implementati da pochi anni nei software degli SD-OCT hanno permesso di evidenziare il flusso corioretinico.

- Le CNV sono il campo di prova e di confronto più arduo che gli Angio-OCT stanno affrontando con successo nei confronti della FA.

- A. Faridi et al. su Retina (2017) affermano che l'OCT strutturale ha un'eccellente sensibilità nell'individuare le CNV, e che i falsi positivi, eventualmente rilevati, possono essere mitigati dalle informazioni provenienti dal flusso rilevato dall'OCTA[40].

Le segmentazioni che i device offrono sono standardizzate ed automatiche, sufficienti quasi sempre a individuare le diverse forme di CNV. L'ampiezza delle due linee della segmentazione, interna ed esterna, è di fondamentale importanza per intercettare pienamente le differenti forme di CNV. In ogni caso bisogna essere pronti a cambiare manualmente la segmentazione per le CNV che eventualmente ricadono fuori dalle slabs di decorrelazione proposte, e per delineare il net patologico in tutta la sua forma e ampiezza. Inoltre è opportuno controllare la qualità dell'imaging finale, rimuovere e accorgersi per quanto è possibile degli artefatti, e adeguare l'apertura del campo di decorrelazione secondo l'estensione delle CNV[41].

L'adeguamento infine dell'andamento delle linee di segmentazione al variare del profilo dell'EPR in corso di CNV o per altra patologia, è argomento di discussione e aggiornamento sui software degli OCTA, al fine di non incorrere in errori e aiutare una più corretta lettura angiografica.

- ML Farecki et al. affermano, in una disamina di 36 pazienti, che nella AMD essudativa l'OCTA è capace di distinguere i vari sottotipi di CNV nelle slabs selezionabili "mid-choroid", "CC" e "RPE". Riferiscono inoltre che le CNV Type 1 sono più estese, mostrano spesso una demarcazione sfumata dalla vascolarizzazione circostante, e sono visibili particolarmente nella slab "mid-choroid".

Le CNV Type 2, invece, sono di estensione più contenuta delle CNV Type 1, si evidenziano con distacco più marcato dai vasi vicini, e sono visibili nella slab "outer retina"[42].

L'eccellente agreement con la FA dell'imaging dynless porta ad utilizzare sempre meno l'angiografia con colorante, soprattutto dopo l'evoluzione verso il widefield, l'ampio campo, che permette di superare il limite dei 6 mm centrali degli OCTA, area retinica insufficiente nel visionare la media periferia, tanto importante in molte patologie vascolari corio-retiniche.

- L'estrema periferia resta indagabile ancora solo con FA, utilizzando HRA2 con l'aiuto eventualmente della lente di Staurenghi[39].

- Le iniziali fundus camera riuscivano a offrire immagini retiniche a 20° con un campo visivo, Field of View FoV, esteso fino a 30° lateralmente. Le moderne digital retinal cameras offrono normalmente un FoV da 30° a 45°. Un FoV oltre i 50° viene considerato widefield imaging e, molto recentemente, si sono con successo sviluppate device che permettono imaging widefield a 100° e ultra-widefield fino a 200° ed oltre [Tab. 3] [43].

- I software dei nuovi OCTA permettono di utilizzare aperture di campo singole da 3 a 8 mm, con la possibilità di montaggio, limitata per ora al plesso superficiale, arrivando ampiamente a superare le aree retiniche, oltre le arcate vascolari.

- L'OCTA AngioPlex Cirrus 5000 Zeiss, utilizzato per le immagini OCT/OCTA in quest'articolo, permette di assemblare fino a 5 immagini 8x8mm e/o 6 immagini 6x6mm, sempre solo per il plesso superficiale (Fig. 15, Fig. 16).

- *Simon S. Gao et al.* avvalorano la possibilità diagnostica del widefield per mezzo del montaggio di più angiografie dynless[43].

- Utilizzando un prototipo ultra-widefield OCTA a 200-kHz Swept-Source system si arriva a coprire un'area corioretinica al polo posteriore di 20 mm in larghezza, 10 mm in altezza e 7 mm in profondità (Fig. 17). La possibilità di avere un overlaid delle angiografie dynless AngioPlex Cirrus con le immagini widefield del nuovo Fundus Camera Clarus 500 Zeiss appena immesso in vendita, migliorerà sicuramente la qualità diagnostica complessiva dell'imaging neuro-retinica, con maggiore precisione e minori errori (Fig. 18).

- Il nuovo device Clarus 500 UWF Zeiss permette un'imaging retinico con apertura di 133°/ uno scatto (one shoot), di 200° due/quattro scatti e montaggio automatico e fino a 267° con sei scatti e montaggio manuale. La piattaforma Forum permette di integrare le immagini tra Clarus e AngioPlex, con sovrapposizione precisa tra le alterazioni vascolari e le alterazioni fotografiche.

- I futuri progressi molto promettenti degli SS-OCTA e dell'UWF sicuramente permetteranno, in tempi ravvicinati, un'indagine a tutto campo fino al limite sclerale della corioretina, aiutandoci nella comprensione della patogenesi delle CNV, per molti versi controversa e ancora non pienamente stabilita nelle varie sottoforme. ■

REFERENCES

1. Ferris FL III. Senile macular degeneration: review of epidemiologic features. *Am J Epidemiol.* 1983; 118: 132-51.
2. Binder S, Krebs I, Ralf-Dieter H, et al. Outcome of transplantation of autologous retinal pigment epithelium in age-related macular degeneration: a prospective trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45(11): 4151-4160.
3. Nicolotti N, La Torre G, Gualano MR, Capizzi S, Ricciardi W. Epidemiologia della degenerazione maculare senile (AMD). *Ital J Public Health* 2009;6(2):Suppl. 3:S3-S10.
4. Rudnicka AR, Kapetanakis VV, Jarrar Z, et al. Incidence of late-stage age-related macular degeneration in American whites: systematic review and meta-analysis. *Am J Ophthalmol.* 2015;160:85-93, e83.
5. Klein R, Klein BE, Knudtson MD, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in 4 racial/ethnic groups in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Ophthalmology.* 2006; 113:373-380.
6. Eye Diseases Prevalence Research Group. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004;122:564-72.
7. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CMG, Klein R, Ching-Yu Cheng, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2014;2:e106-116.
8. Bhutto IA, McLeod DS, Hasegawa T, Kim SY, Merges C, et al. (2006) Pigment epithelium-derived factor (PEDF) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in aged human choroid and eyes with age-related macular degeneration. *Exp Eye Res* 82: 99-110.
9. Oshima Y, Oshima S, Nambu H, Kachi S, Hackett SF, et al. (2004) Increased expression of VEGF in retinal pigmented epithelial cells is not sufficient to cause choroidal neovascularization. *J Cell Physiol* 201: 393-400.
10. Amedeo Lucente. *EPR&AMD*. www.ofthalmologiadomani.it; N. 1 - Anno 2017.
11. Grossniklaus HE, Gass JD. Clinicopathologic correlations of surgically excised type 1 and type 2 submacular choroidal neovascular membranes. *Am J Ophthalmol* 1998;126(1):59-69.
12. Macular Photocoagulation Study Group. Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Guidelines for evaluation and treatment in the macular photocoagulation study. *Arch Ophthalmol* 1991;109(9):1242-57.

segue >

REFERENCES

13. Yannuzzi LA, Negrão S, Iida T, et al. Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration. *Retina* 2001;21(5):416-34.
14. Freund KB, Zweifel SA, Engelbert M. Do we need a new classification for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration? *Retina* 2010;30(9):1333-49.
15. B Lumbroso, M Rispoli. Choroidal Neovascularization in Age-related Macular Degeneration. - *Angio OCT in Everyday Ophthalmic ...*, 2017 - books.google.com.
16. Roberto Gallego-Pinazo. Clinical relevance of the anatomic classification of neovascular age-related macular degeneration. *eye news | February/March 2018| Vol 24 no 5 | www.eyenews.uk.com*.
17. Staurengi G, Sadda S, Chakravarthy U, Spaide RF. International Nomenclature for Optical Coherence Tomography (IN•OCT) Panel. Proposed lexicon for anatomic landmarks in normal posterior segment spectral-domain optical coherence tomography: the IN•OCT consensus.
18. Giovanni Staurengi, Srinivas Sadda, Usha Chakravarthy, Richard F. Spaide. Proposed Lexicon for Anatomic Landmarks in Normal Posterior Segment Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *American Academy of Ophthalmology*, 2014.
19. Amedeo Lucente. EPR e l'imaging retinico. www.ofthalmologiadomani.it; N. 3 - Anno 2011.
20. Lingwei William Tao, Zhichao Wu, Robyn H Guymer, Chi D Luu. Ellipsoid zone on optical coherence tomography: a review. *Clinical and Experimental Ophthalmology* 2016; 44: 422-430 doi: 10.1111/ceo.12685.
21. Drexler W, Sattmann H, Hermann B, et al.. Enhanced visualization of macular pathology with the use of ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 695-706.
22. Srinivasan VJ, Monson BK, Wojtkowski M, et al.. Characterization of outer retinal morphology with high-speed, ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49: 1571-9.
23. Oishi A, Hata M, Shimozone M, Mandai M, Nishida A, Kurimoto Y. The significance of external limiting membrane status for visual acuity in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2010; 150: 27 -32 e21. 40.
24. Spaide RF, Koizumi H, Freund KB. Photoreceptor outer segment abnormalities as a cause of blind spot enlargement in acute zonal occult outer retinopathy-complex diseases. *Am J Ophthalmol* 2008; 146: 111-20.
25. Marco A. Bonini Filho, Andre J. Witkin. Outer Retinal Layers as Predictors of Vision Loss. *Review of Ophthalmology*. Published 15 April 2015.
26. Grossniklaus HE, Gass JD. Clinicopathologic correlations of surgically excised type 1 and type 2 submacular choroidal neovascular membranes. *Am J Ophthalmol* 1998;126(1):59-69.
27. Yannuzzi LA, Negrão S, Iida T, et al. Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration. *Retina* 2001;21(5):416-34.
28. Jung JJ, Chen CY, Mrejen S, et al. The incidence of neovascular subtypes in newly diagnosed neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2014;158(4):769-79.e2.
29. K. Bailey Freund Et Al. Treat-And-Extend Regimens With Anti-Vegf Agents In Retinal Diseases. A Literature Review And Consensus Recommendations. *Retina, The Journal Of Retinal And Vitreous Diseases* 2015 Volume 35 Number 8.
30. Claudio Azzolini, Giuseppe De Crecchio. *Wet-AMD: dagli Studi clinici alla Pratica clinica. Sintesi del percorso di discussione clinica sul territorio*. Copyright © 2014 by EDRA LSWR S.p.A.
31. Chae B, Jung JJ, Mrejen S, et al. Baseline predictors for good versus poor visual outcomes in the treatment of neovascular age-related macular degeneration with intravitreal anti-VEGF therapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(9):5040-7.
32. Mrejen S, Jung JJ, Chen C, et al. Long-term visual outcomes for a treat and extend anti-vascular endothelial growth factor regimen in eyes with neovascular age-related macular degeneration. *J Clin Med* 2015;4(7):1380-402.
33. Warrow DJ, Hoang QV, Freund KB. Pachychoroid pigment epitheliopathy. *Retina*. 2013 Sep;33(8):1659-72.
34. Javier Galván Molina. Pachychoroid Spectrum. http://eyewiki.aao.org/Pachychoroid_Spectrum.
35. <https://www.retina3000.it/degnerazione-maculare-neovascolare-miopia.html>
36. Pece A, Isola V, Vadalà M, et al. Photodynamic Therapy With Verteporfin for subfoveal Choroidal Neovascularization secondary to Pathologic Myopia: A Long-term Study. *Retina* 2006;26:746-751.
37. Neal V. Palejwala, Yali Jia, Simon S. Gao, Liang Liu, Christina J. Flaxel, Thomas S. Hwang, Andreas K. Lauer, David J. Wilson, David Huang, and Steven T. Bailey. Detection of non-exudative choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2015 November; 35(11): 2204-2211.
38. Querques G, Srour M, Massamba N, et al. Functional characterization and multimodal imaging of treatment-naïve "quiescent" choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:6886-92
39. Miyo Shiibashi, Miwako Yoshimoto, Takashi Shigeeda, Shigehiko Kitano and Satoshi Kato. Experience Using the Heidelberg Retina Angiograph 2 with a Wide-Field Contact Lens System in Diabetic Retinopathy Cases. *The Open Ophthalmology Journal*, 2013, 7, 54-57.
40. Faridi A, Jia Y, Gao SS, Huang D, Bhavsar KV, Wilson DJ, Sill A, Flaxel CJ, Hwang TS, Lauer AK, Bailey ST. Sensitivity and Specificity of OCT Angiography to Detect Choroidal Neovascularization. *Ophthalmol Retina*. 2017 Jul-Aug;1(4):294-303. doi: 10.1016/j.oret.2017.02.007.
41. Mayss Al-Sheikh, Nicholas A. Iafe, Nopasak Phasukkijwatana, Srinivas R. Sadda, David Sarraf. Biomarkers Of Neovascular Activity In Age-Related Macular Degeneration Using Oct Angiography. *Retina* 0:1-11, 2017
42. Farecki ML, Guttfleisch M, Faatz H, Rothaus K, Heimes B, Spital G, Lommatzsch A, Pauleikhoff D. Characteristics of type 1 and 2 CNV in exudative AMD in OCT-Angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017 May;255(5):913-921. doi: 10.1007/s00417-017-3588-y. Epub 2017 Feb 23.
43. ULTRA-WIDE IMAGING True colour ultra-widefield imaging is now a reality in practice, writes independent optometrist Craig McArthur. *PRODUCT FOCUS* 16 March 2018 opticianonline.net.
44. Simon S. Gao, Yali Jia, Miao Zhang, Johnny P. Su, Gangjun Liu, Thomas S. Hwang, Steven T. Bailey, and David Huang. Optical Coherence Tomography Angiography. iovs.arvojournals.org j ISSN: 1552-5783.